·论著·

儿童药物难治性癫痫的遗传学及临床特征分析

左然然，孙素真*

050000 河北省石家庄市，河北省儿童医院神经内科 河北省小儿癫痫与神经疾病重点实验室
*通信作者：孙素真，主任医师/教授；E-mail：sunsuzhen2004@126.com

【摘要】 背景 目前儿童药物难治性癫痫（DRE）在儿童癫痫中的占比仍维持在30%左右，且常合并精神发育迟滞，影响患儿生活质量，因此DRE的诊疗仍然是神经病学的重大挑战。目的 分析儿童DRE的遗传学特点及临床特征，为临床进行基因检测提供理论依据。方法 回顾性选取2020年1月—2022年12月于河北省儿童医院住院治疗且完善基因检测的95例DRE患儿为研究对象，根据基因检测结果分为基因突变阳性组（44例）和基因突变阴性组（51例）。收集患儿的一般资料（包括性别、发病年龄、用药情况、发热惊厥史、癫痫家族史等）、临床特征（发作类型、癫痫综合征、发育情况）、辅助检查［基因检测、视频脑电图（VEEG）检查、神经影像学检查］，分析DRE的遗传病因及临床特征。结果 95例DRE患儿中，男55例（57.9%）、女40例（42.1%），中位发病年龄为0.50（1.00，4.00）岁，用药数量为3（2，4）种；基因突变阳性组患儿发病年龄小于基因突变阴性组（Z=-5.322，P=0.001）；两组患儿性别、发热惊厥史、癫痫家族史、用药数量比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。38例（40.0%）的患儿确诊为癫痫综合征，其中76.3%（29/38）在新生儿或婴儿期发病；基因突变阳性组患儿癫痫综合征占比高于基因突变阴性组（χ^2=12.065，P=0.001）。临床发作类型多样，最常见的为2种及以上发作类型，占52.6%（50/95），其次为单一局灶性发作，占33.7%（32/95）；两组DRE患儿发作类型比较，差异无统计学意义（χ^2=2.920，P=0.404）。57例患儿完善了发育筛查，其中43例（75.4%）在发病后出现不同程度的发育迟缓，33例（76.7%）表现为全面性发育迟缓；基因突变阳性组患儿发育迟缓占比高于基因突变阴性组（χ^2=5.728，P=0.017）。44例患儿检出变异基因，阳性检出率为46.3%，其中以离子通道类变异为主，SCN1A为最常见的单基因突变。90例（94.7%）患儿VEEG检查异常，以局灶性癫痫放电为主；基因突变阳性组患儿高峰失律占比高于基因突变阴性组（χ^2=7.425，P=0.006）。25例（26.3%）患儿存在结构性病因，其中基因突变阳性组12例，基因突变阴性组13例；两组DRE患儿结构性病因比较，差异无统计学意义（χ^2=0.039，P=0.844）。结论 遗传因素为儿童DRE的重要病因，发病年龄小、发育迟缓提示与遗传性病因有关，应积极早期完善基因检测，有助于早期诊断DRE并精准治疗。

【关键词】 药物难治性癫痫；儿童；遗传学；基因检测；癫痫综合征；临床特征；全面性发育迟缓
【中图分类号】 R 742.1 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0063

Clinical Features and Genetic Analysis of Drug-resistant Epilepsy in Children

*ZUO Ranran，SUN Suzhen**

Department of Neurology，Children's Hospital of Hebei Province/the Key Laboratory of Pediatric Epilepsy and Neuropathy of Hebei Province，Shijiazhuang 050000，China
*Corresponding author：SUN Suzhen，Chief physician/Professor；E-mail：sunsuzhen2004@126.com

【Abstract】 **Background** At present，the proportion of DRUG-RESISTANT epilepsy（DRE）in children is still maintained at about 30%，and it is often combined with mental retardation，affecting the quality of life，so the diagnosis and treatment of DRE is still a major challenge in neurology. **Objective** Analyze the genetic and clinical characteristics of DRE in children to provide a theoretical basis for clinical genetic testing. **Methods** A retrospective analysis of 95 children with DRE who were hospitalized in Hebei Children's Hospital from January 2020 to December 2022. According to the genetic test results，they were divided into gene mutation positive group（44 cases）and gene mutation negative group（51 cases）. Collected general

基金项目：2022年河北省重点研发计划（22377756D）
引用本文：左然然，孙素真. 儿童药物难治性癫痫的遗传学及临床特征分析［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0063.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
ZUO R R，SUN S Z. Clinical features and genetic analysis of drug-resistant epilepsy in children［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

information（including gender，age of onset，medication use，history of febrile convulsions，family history of epilepsy，etc.），clinical features（seizure types，epilepsy syndromes，developmental conditions），and ancillary examinations［genetic testing，video electroencephalography（VEEG）examination，neuroimaging］ from the children，and analyse the genetic aetiology and clinical features of DRE. **Results** Of the 95 children with DRE，55（57.9%）were male and 40（42.1%）were female，with a median age of onset of 0.50（1.00，4.00）years and number of medications used of 3（2，4）；the age of onset of the children in the mutation-positive group was younger than that in the mutation-negative group（Z=-5.322，P=0.001）；comparing the gender of the children，history of febrile seizures，family history of epilepsy，and number of medications used in the two groups，the differences were not statistically significant（P>0.05）. Epileptic syndromes were diagnosed in 38（40.0%）of the children，of which 76.3%（29/38）had onset in the neonatal or infantile period；the percentage of epileptic syndromes was higher in the mutation-positive group than in the mutation-negative group（χ^2=12.065，P=0.001）. Clinical seizure types were diverse，with 2 or more seizure types being the most common，accounting for 52.6%（50/95），followed by a single focal seizure，accounting for 33.7%（32/95）；there was no statistically significant difference in the comparison of seizure types between the two groups of children with DRE（χ^2=2.920，P=0.404）. Developmental screening was improved in 57 children，of whom 43（75.4%）showed varying degrees of developmental delay after the onset of the disease，and 33（76.7%）showed generalised developmental delay；the percentage of children with developmental delay in the mutation-positive group was higher than that in the mutation-negative group（χ^2=5.728，P=0.017）. Genetic variations were detected in 44 cases，resulting in a positive detection rate of 46.3%，predominantly involving ion channel-related mutations，with SCN1A being the most prevalent single-gene mutation. Ninety（94.7%）children had abnormal VEEG examinations，with focal epileptic discharges predominating；the percentage of peak dysrhythmias was higher in the mutation-positive group than in the mutation-negative group（χ^2=7.425，P=0.006）. Structural etiology was present in 25（26.3%）children，including 12 in the mutation-positive group and 13 in the mutation-negative group；the difference in the structural etiology of the children with DRE was not statistically significant when comparing the two groups（χ^2=0.039，P=0.844）. **Conclusion** Genetic factors are an important etiological factor for DRE in children. The young age of onset and developmental delay suggests that it is related to a genetic etiology，and genetic testing should be actively improved at an early stage，which can help in the early diagnosis of DRE and precise treatment.

【Key words】 Drug-resistant epilepsy；Child；Genetics；Genetic testing；Epileptic syndromes；Clinical characteristics；Global developmental delay

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病，其特征是由神经元活动短暂异常引起的反复发作。在多数情况下，癫痫发作可以用抗癫痫药物来控制发作。但经过两种耐受且适当筛选过的抗癫痫药物方案充分治疗，仍无法持久控制癫痫不发作，即为药物难治性癫痫（drug-resistant epilepsy，DRE）[1]，儿童癫痫中约 10%~30% 的发作为 DRE[2]。根据 2017 年国际抗癫痫联盟（International League Against Epilepsy，ILAE）关于癫痫病因的分类[3]，尽管癫痫可由结构性、代谢性、免疫性等因素引起，但大部分 DRE 患者被认为具有潜在的遗传因素。但由于基因筛查花费偏高，不少家庭因经济压力拒绝检测，因此难以实现对全部 DRE 患儿行基因筛查。因此，哪些患儿应该行基因筛查，目前相关的研究较少，本研究回顾性分析儿童 DRE 的遗传病因分布特征及其相关的临床表现，旨在为 DRE 患儿的基因筛查提供一些思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月于河北省儿童医院神经内科住院治疗的 DRE 患儿为研究对象，且所有患儿均已完善基因检测。纳入标准：（1）符合 2010 年 ILAE 关于 DRE 的诊断标准；（2）病例资料完整，均完善基因检测、视频脑电图检查；排除标准：（1）假性难治性癫痫事件：由于不合理的用药所导致的医源性癫痫；监护人及患儿依从性差，药量不足，导致癫痫发作；（2）有全身其他系统的严重疾病，如先天性心脏病等。本研究已通过河北省儿童医院伦理委员会批准（202103），患儿家属均已知晓并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集：查阅医院电子病历系统，收集患儿的一般资料（包括性别、发病年龄、用药情况、癫痫家族史等）、临床特征（发作类型、癫痫综合征、发育情况）、辅助检查［基因检测、视频脑电图（video electroencephalography，VEEG）检查、神经影像学检查］，分析 DRE 的遗传病因及临床特征。

1.2.2 基因检测：采集患儿及其家系成员的外周血标本，提取 DNA，送至第三方基因检测公司进行家系全外显子基因变异筛查，依据美国医学遗传学和基因组学学会（American College of Medical Genetics and Genomics，ACMG）遗传变异分类标准评价基因变异的致病性[4]。

根据基因检测结果分为基因突变阳性组（44 例）和基因突变阴性组（51 例），对比分析两组患儿的临床特征。

1.2.3　DRE 诊断标准：依据 2010 年 ILAE 提出的 DRE 诊断标准[1]：根据癫痫发作类型，合理选择并正确使用至少 2 种耐受性好的抗癫痫药物单药或联合使用后，患者无发作持续时间未达到治疗前最长发作间隔的 3 倍或 1 年（取决于两者之间何者更长）。

1.2.4　药物难治的婴儿癫痫性痉挛综合征（infantile epileptic spasm syndrome，IESS）诊断标准：（1）符合 IESS 的诊断标准[5]，包括①癫痫发作类型以痉挛性发作为主，常成串发作；②发作间期 VEEG 为高峰失律，多灶性或局灶性放电；③发作年龄在 1~24 月龄；④痉挛发作后出现发育落后。（2）符合 DRE 诊断标准。

1.2.5　发育筛查：根据患儿的年龄选择适合的量表，0~6 岁选择盖塞尔发育诊断量表（Gesell Developmental Scales，GDS），包括适应性、大运动、精细运动、语言和个人－社会性 5 个方面，结果判断采用发育商（developmental quotient，DQ），DQ<75 分，表明有发育落后；6~16 岁选择韦氏儿童智力量表（Wechsler Intelligence Scale for Children，WISC），包括言语理解、知觉推理、工作记忆、加工速度 4 个指数和总智商来考察儿童的认知能力，总智商 <70 考虑智力低下。

1.2.6　全面性发育迟缓（globaldevelopmentaldelay，GDD）诊断标准：指年龄 <5 岁，在大运动、精细运动、语言、认知、社交和社会适应能力等 2 个或 2 个以上能区未能达到预期的发育标志[6]，5 岁以上诊断为智力障碍。

1.2.7　癫痫综合征定义及分类标准：2022 年 ILAE 将癫痫综合征定义为一组具有特征性临床和脑电图表型，且通常具有特定病因（结构、遗传、代谢、免疫和感染）的癫痫疾病[5]。根据起病年龄，分为新生儿和婴儿期起病、儿童起病、可在各年龄段起病以及特发性全面性癫痫。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析，对不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用 Mann－Whitney U 检验；计数资料采用例数和率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料

研究期间共收集到 102 例患儿资料，排除 4 例因服药依从性差（不能规律服药、自行调整药物剂量）及 3 例因未达到有效治疗血药浓度病例，最终 95 例 DRE 患儿纳入本研究分析。95 例患儿中，男 55 例（57.9%）、女 40 例（42.1%），中位发病年龄为 0.50（1.00，4.00）岁，用药数量为 3（2，4）种。基因突变阳性组患儿发病年龄小于基因突变阴性组，差异有统计学差异（P<0.05）；两组患儿性别、发热惊厥史、癫痫家族史、用药数量比较，差异均无统计学意义（P>0.05），见表 1。

2.2　临床表现

2.2.1　癫痫综合征：共有 38 例患儿确诊为癫痫综合征，其中基因突变阳性组 23 例，基因突变阴性组 15 例，基因突变阳性组患儿癫痫综合征占比高于基因突变阴性组，差异有统计学差异（χ^2=12.065，P=0.001）。新生儿期及婴儿期发病的癫痫综合征 29 例（76.3%），其中发育性和癫痫性脑病（developmental and epileptic encephalopathy，DEE）26 例，包括 IESS 10 例、Dravet 综合征 6 例、早发婴儿发育性癫痫性脑病（early-infantile DEE，EIDEE）5 例、Lennox-Gastaut 综合征 1 例；病因特异性癫痫性脑病 3 例（KCNQ2、CDKL5、PCDH19 变异相关）。儿童期发病的癫痫综合征 9 例（23.7%），其中 Lennox-Gastaut 综合征 4 例、热性感染相关性癫痫综合征（febrile infection-related epilepsy syndrome，FIRES）1 例、自限性癫痫伴中央颞区棘波（self-limited epilepsy with centrotemporal spikes，SeLECTS）1 例、未能分类的癫痫性脑病 3 例。

2.2.2　发作类型：52.6%（50/95）的患儿具有 2 种及以上发作类型，其中 37 例表现为局灶性合并其他类型发作；33.7%（32/95）表现为单一局灶性发作；8.4%（8/95）表现为单一全面性发作；5.3%（5/95）表现为单一痉挛性发作。两组 DRE 患儿发作类型比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表 2。

表 1　两组 DRE 患儿一般资料比较

Table 1　Comparison of general data between two groups of children with DRE

组别	例数	性别（男 / 女）	发热惊厥史（有 / 无）	癫痫家族史（有 / 无）	发病年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	用药数量［M（P_{25}，P_{75}），种］
基因突变阳性组	44	23/21	9/35	7/37	0.50（0.25，1.43）	3（2，4）
基因突变阴性组	51	32/19	5/46	4/47	7.00（4.00，10.00）	3（2，4）
χ^2（Z）值		1.063	2.132	1.501	–5.322[a]	0.128[a]
P 值		0.303	0.144	0.221	0.001	0.898

注：[a] 为 Z 值。

表 2　两组 DRE 患儿发作类型比较

Table 2　Comparison of clinical seizure types between two groups of children with DRE

组别	例数	局灶性发作	全面性发作	痉挛性发作	混合型发作
基因突变阳性组	44	14（31.8）	6（13.6）	2（4.5）	22（50）
基因突变阴性组	51	18（35.3）	2（3.9）	3（5.9）	28（54.9）
χ^2 值	2.920				
P 值	0.404				

2.2.3　发育情况：共有 57 例患儿完成了发育筛查，其中 43 例（75.4%）患儿在发病后出现发育落后或智力障碍，其中 76.7%（33/43）表现为 GDD，13.9%（6/43）表现为智力障碍，9.3%（4/43）表现为语言发育迟缓。基因突变阳性组和阴性组分别有 87.5%（28/32）和 60.0%（15/25）的患儿存在不同程度的发育迟缓，基因突变阳性组患儿发育迟缓占比高于基因突变阴性组，差异有统计学意义（χ^2=5.728，P=0.017）。

2.3　辅助检查

2.3.1　基因检测结果：入组患儿均完善了家系全外显子测序基因筛查。44 例（46.3%）患儿基因检测结果发现致病性或可能致病性变异，其中 23 例（52.3%）为新发突变，21 例（47.7%）为遗传性变异。共涉及 30 种基因变异类型，其中单基因变异 29 种，染色体异常 1 种。根据编码蛋白质的功能对变异基因进行分类，结果显示，离子通道类基因占比最大，为 52.3%（23/44），其中最常见的为电压门控钠通道，占比 47.8%（11/23），见表 3。

2.3.2　VEEG 检查：90 例（94.7%）的患儿 VEEG 检查异常，异常 VEEG 主要表现为癫痫样放电，如棘 / 尖慢复合波、棘波和尖波等。根据脑电图结果分类，其中背景活动异常 35 例（36.8%）、全面性放电 23 例（24.2%）、局灶性放电 46 例（48.4%）、特殊脑电现象 21 例（22.1%）。两组患儿 VEEG 检查结果中背景活动异常、全面性放电、局灶性放电相比较，差异无统计学意义（P>0.05）；但基因突变阳性组患儿高峰失律占比高于基因突变阴性组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 4。

2.3.3　影像学检查：95 例患儿均完善了颅脑核磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）检查，38.9%（37/95）存在颅脑 MRI 异常信号，其中明确结构性病因的为 25 例（26.3%），基因突变阳性组和基因突变阴性组关于存在结构性病因的例数分别为 12 例（27.3%）和 13 例（25.5%），差异无统计学意义（χ^2=0.039，P=0.844），两组结构性病因分布见表 5。

3　讨论

尽管新型抗癫痫药物不断问世，但 DRE 的比率仍然维持在 30% 左右，并且通常与智力残疾、精神共病和低生活质量有关[7]。遗传性因素为儿童 DRE 的常见

表 3　DRE 患儿基因变异类型分布

Table 3　Distribution of gene variation types in children with DRE

编码蛋白功能	亚分类	癫痫相关基因	例数
离子通道	电压门控钠通道	SCN1A、SCN2A、SCN8A	11
	电压门控钾通道	KCNQ2、KCNT1、KCNB1	6
	电压门控钙通道	CACNA1A、CACNA1E	3
	电压门控氯通道	CLCN4	1
	配体门控 GABA 受体	GABRA1	1
	配体门控谷氨酸受体	GRIN2B	1
酶 / 酶调节剂		CDKL5、CHD2、OTC、PAH、PCK1、PIGA、STAMBP	7
细胞代谢及信号转导		FGF12、DEPDC5、TSC1、TSC2	6
细胞黏附因子		L1CAM、PCDH19	2
核酸结合蛋白		SMC1A	1
线粒体基因		DNM1L、MT-TL1、POLG	3
染色体异常		18q 缺失综合征	1
功能未明		RANBP2	1

表 4　两组 DRE 患儿 VEEG 比较

Table 4　Comparison of VEEG between two groups of children with DRE

组别	例数	背景活动异常	全面性放电	局灶性放电					特殊脑电现象		
				额叶	颞叶	顶叶	枕叶	Rolandic 区	高峰失律	多灶性	游走性局灶性
基因突变阳性组	44	18（40.9）	10（22.7）	6（13.6）	1（2.3）	1（2.3）	6（13.6）	3（6.8）	9（20.5）	5（11.4）	1（2.3）
基因突变阴性组	51	17（33.3）	13（25.5）	9（17.6）	6（11.8）	2（3.9）	9（17.6）	3（5.9）	1（2.0）	5（9.8）	0
χ^2 值		0.583	0.098	0.286	1.882	—	0.286	—	7.425	0.061	—
P 值		0.445	0.754	0.593	0.170	1.000	0.593	1.000	0.006	0.805	0.463

注：—表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 5 两组 DRE 患儿结构性病因分布情况

Table 5 The distribution of structural etiologies among two groups of children with DRE

基因突变阳性组		基因突变阴性组	
结构性病因分类	例数	结构性病因分类	例数
结节性硬化	4	脑发育不良	5
颅内多发异常信号	3	海马硬化 / 损伤	4
海马硬化	2	颅内多发异常信号	2
软化灶、胶质增生	2	左侧半球萎缩	1
海绵状血管瘤	1	软化灶、胶质增生	1

病因，早期完善基因检测有助于确定合适的治疗方案以及改善预后，因此，探讨基因突变阳性 DRE 患儿的临床特征及相应的临床表现至关重要。

本研究结果显示，DRE 患儿基因检测突变阳性率为 46.3%（44/95），与 KOCAAGA 等[8]报道的 55.5%（25/45）DRE 患儿存在遗传性变异接近。检测结果以离子通道类基因突变最常见，包括但不限于 SCN1A 和 KCNQ2，这与 LIU 等[9]的观察结果相一致。相关的突变基因还包括酶调节因子，如 CDKL5；以 FGF12 为典型的细胞代谢和信号转导元件；以及细胞黏附分子，如 PCDH19 等。值得注意的是，研究发现 1 例染色体拷贝数变异的儿童，在 18q22.1q23 区缺失 13.6Mb，其临床表现除 DRE 外，还包括小头畸形和综合性发育障碍[10]。据报道，拷贝数变异约占遗传性癫痫病例的 10%[11]。此外，研究还发现有 3 例患儿存在线粒体基因突变，分别为 POLG、MT-TL1、TLDNM1L 变异，均有文献报道[12-14]。线粒体相关癫痫具有复杂的发病机制，表现为多种癫痫发作类型，大多数为 DRE，往往会伴随多系统受累和不良预后。多项研究表明，明确的基因诊断在临床管理领域可能具有变革性潜力[15-19]。当临床治疗根据基因检测结果进行个体化制订时，44%~80% 的患者出现癫痫发作减少甚至消除。这强调了早期基因检测对提高癫痫患者预后的深远影响。

从 DRE 患儿的性别及年龄分布来看，两组性别分布无差异，但基因突变阳性组的发病年龄早于阴性组（$P<0.05$），与 BAYAT 等[20]的研究结果一致。同时一项苏格兰的前瞻性研究发现，在 6 月龄前出现癫痫发作的患儿，与遗传性诊断显著相关[17]。宋天羽等[21]对我国婴儿早发癫痫的病因学研究也显示，基因变异为 6 月龄以下癫痫患儿的首要病因。此外，有研究表明，癫痫发作年龄可作为 DRE 的预测因子，起病年龄小具有较高的耐药风险[22]。结合上述结果，在 DRE 患儿中，基因突变阳性组发病年龄更小，说明发病年龄小与遗传学因素有较强关联。

从临床表现来看，40%（38/95）的 DRE 患儿确诊为癫痫综合征，既往有研究显示，约 54% 的癫痫患儿可在 3 岁之前被诊断为癫痫综合征[23]。本研究中癫痫综合征的比例略低，可能与入组患儿的年龄跨度较大相关。基因突变阳性组中确诊癫痫综合征的比率较阴性组高（$P<0.05$），提示遗传性病因与可识别的癫痫综合征之间有关联。多数患儿（76.3%）于新生儿期及婴儿期发病，最常见的为 IESS，其次为 Dravet 综合征，本研究中 6 例 Dravet 综合征患者均与 SCN1A 变异相关，达到了既往报道的 80% 以上[24]。癫痫发作类型方面，52.6%（50/95）的 DER 患儿具有 2 种及以上发作类型，其次为单一局灶性发作，两组间发作类型比较无统计学差异（$P>0.05$），与既往研究一致，林海生等[25]发现具有 2 种以上癫痫发作类型是易发展为 DRE 的高危因素。关于 DRE 患儿的发育情况，57 例患儿完成了发育筛查，其中 75.4% 发现存在不同程度的精神运动发育迟缓和倒退，基因突变阳性组的发育异常率高达 87.5%，显著高于基因突变阴性组（$P<0.05$），与 BAYAT 等[20]的研究一致，潜在的遗传因素、发病年龄小、特定癫痫综合征、药物难以控制癫痫发作均与患儿发育迟缓相关。目前随着基因组学的进步，已报道 400 多个基因与发育障碍和癫痫发作有关[26]。

张颖等[27]研究显示 VEEG 在 DRE 患者中的阳性率约为 87.6%。本研究 DRE 患儿的 VEEG 异常率为 94.7%，略高于上述报道，可能原因为本研究入组患者均为儿童，而上述研究对年龄未进行限制。异常 VEEG 主要表现为癫痫样放电，如棘 / 尖慢复合波、棘波和尖波等，其中多数表现为局灶性放电，这对癫痫发作起源的判断具有重要意义，少部分表现为特殊脑电现象，如高峰失律、多灶性和游走性局灶性放电，特殊脑电现象往往提示治疗难度大。本研究发现基因突变阳性组高峰失律占比高于基因突变阴性组，可能原因为基因突变阳性组中婴儿癫痫性痉挛症患儿占比较多，但仍需较大样本来验证。头颅结构异常也是 DRE 的重要病因之一，基因突变阳性组中有 12 例合并结构性病因，基因变异与结构性异常可为因果关系[21]，如 TSC 基因变异与结节性硬化，也可为独立致痫因素，基因突变阴性组中有 13 例存在结构性病因，以脑发育不良、海马硬化 / 损伤为主，两组间存在结构性异常的病例经比较无统计学差异（$P>0.05$）。目前部分患者可根据影像学结果选择手术治疗，既往研究显示，在头颅 MRI 阳性的患者中，50%~60% 患儿经癫痫手术后可达到无发作，20%~30% 患儿癫痫发作减少[28]。然而约有 15%~30% 的难治性局灶性癫痫在 MRI 上表现为阴性，不能显示明确的病灶[29]。目前研究显示，利用正电子发射型计算机断层显像（positron emission computed tomography，PET）和 MRI 图像融合的方法（PET-MRI 图像融合）可有效地提高影像阳性率，PET 在代谢方面显示病灶具有强大功

能，但其空间分辨率低，MRI 的优点在于能清晰地显示组织结构，计算机和影像技术的发展使 PET 和 MRI 有机结合，同时提供结构、代谢和功能信息，有助于更好地定位致痫灶[30]。

本研究存在一定的局限性：（1）本研究为单中心研究，样本量较少，下一步可扩大样本量进行研究；（2）本研究只探讨了 DRE 的遗传特征及相应的临床表现，并没有纵向探讨基因检测对治疗决策的影响，下一步可开展前瞻性研究，随访根据基因检测结果进行治疗方案调整后患儿的发作情况变化。

综上所述，46.3% 的 DRE 患儿存在遗传性病因，离子通道类基因仍是首要变异类型。基因突变阳性组患儿发病年龄小于基因突变阴性组，癫痫综合征、发育迟缓、VEEG 中高峰失律占比均高于基因突变阴性组。提示在临床工作中，对于有上述表现的 DRE 患儿建议积极行基因检测，早期确定 DRE 的病因，不仅有利于患儿及家属接受相关知识，做好规范化长期治疗准备，而且可帮助临床医生制订针对病因的药物、手术、精准治疗等安全有效的方案，从而更好地控制发作，使患儿的认知、发育得到改善。

作者贡献：左然然负责论文构思、资料收集、图表绘制及论文撰写；孙素真负责论文的质量控制及审校，对论文整体负责。

本文无利益冲突。

左然然：https://orcid.org/0009-0006-5262-5557

参考文献

[1] KWAN P，ARZIMANOGLOU A，BERG A T，et al. Definition of drug resistant epilepsy：consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. Epilepsia，2010，51(6)：1069-1077. DOI：10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.

[2] FIEST K M，SAURO K M，WIEBE S，et al. Prevalence and incidence of epilepsy：a systematic review and meta-analysis of international studies [J]. Neurology，2017，88（3）：296-303. DOI：10.1212/WNL.0000000000003509.

[3] SCHEFFER I E，BERKOVIC S，CAPOVILLA G，et al. ILAE classification of the epilepsies：position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. Epilepsia，2017，58（4）：512-521. DOI：10.1111/epi.13709.

[4] RICHARDS S，AZIZ N，BALE S，et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants：a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. Genet Med，2015，17（5）：405-424. DOI：10.1038/gim.2015.30.

[5] WIRRELL E C，NABBOUT R，SCHEFFER I E，et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes：report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions [J]. Epilepsia，2022，63（6）：1333-1348. DOI：10.1111/epi.17237.

[6] 中华医学会儿科学分会神经学组，中国医师协会神经内科分会儿童神经疾病专业委员会. 儿童智力障碍或全面发育迟缓病因诊断策略专家共识 [J]. 中华儿科杂志，2018，56（11）：806-810. DOI：10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.11.003.

[7] JANSON M T，BAINBRIDGE J L. Continuing burden of refractory epilepsy [J]. Ann Pharmacother，2021，55（3）：406-408. DOI：10.1177/1060028020948056.

[8] KOCAAGA A，YIMENICIOGLU S. Identification of novel gene variants in children with drug-resistant epilepsy：expanding the genetic spectrum [J]. Pediatr Neurol，2023，139：7-12. DOI：10.1016/j.pediatrneurol.2022.11.005.

[9] LIU J，TONG L L，SONG S S，et al. Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy [J]. Mol Brain，2018，11（1）：48. DOI：10.1186/s13041-018-0392-5.

[10] VERROTTI A，CARELLI A，DI GENOVA L，et al. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities：a review [J]. Seizure，2015，32：78-83. DOI：10.1016/j.seizure.2015.09.013.

[11] COPPOLA A，CELLINI E，STAMBERGER H，et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus [J]. Epilepsia，2019，60（4）：689-706. DOI：10.1111/epi.14683.

[12] RYAN C S，FINE A L，COHEN A L，et al. De novo DNM1L variant in a teenager with progressive paroxysmal dystonia and lethal super-refractory myoclonic status epilepticus [J]. J Child Neurol，2018，33（10）：651-658. DOI：10.1177/0883073818778203.

[13] RAHMAN S，COPELAND W C. POLG-related disorders and their neurological manifestations [J]. Nat Rev Neurol，2019，15（1）：40-52. DOI：10.1038/s41582-018-0101-0.

[14] TETSUKA S，OGAWA T，HASHIMOTO R，et al. Clinical features，pathogenesis，and management of stroke-like episodes due to MELAS [J]. Metab Brain Dis，2021，36（8）：2181-2193. DOI：10.1007/s11011-021-00772-x.

[15] MCKNIGHT D，MORALES A，HATCHELL K E，et al. Genetic testing to inform epilepsy treatment management from an international study of clinical practice [J]. JAMA Neurol，2022，79（12）：1267-1276. DOI：10.1001/jamaneurol.2022.3651.

[16] HOELZ H，HERDL C，GERSTL L，et al. Impact on clinical decision making of next-generation sequencing in pediatric epilepsy in a tertiary epilepsy referral center [J]. Clin EEG Neurosci，2020，51（1）：61-69. DOI：10.1177/1550059419876518.

[17] SYMONDS J D，ZUBERI S M，STEWART K，et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies：a prospective population-based national cohort [J]. Brain，2019，142（8）：2303-2318. DOI：10.1093/brain/awz195.

[18] ZACHER P，MAYER T，BRANDHOFF F，et al. The genetic landscape of intellectual disability and epilepsy in adults and the elderly：a systematic genetic work-up of 150 individuals [J]. Genet Med，2021，23（8）：1492-1497. DOI：10.1038/s41436-021-01153-6.

[19] BALESTRINI S，CHIARELLO D，GOGOU M，et al. Real-life survey of pitfalls and successes of precision medicine in genetic epilepsies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2021，92（10）：1044-1052. DOI：10.1136/jnnp-2020-325932.

[20] BAYAT A，FENGER C D，TECHLO T R，et al. Impact of

genetic testing on therapeutic decision-making in childhood-onset epilepsies-a study in a tertiary epilepsy center［J］. Neurotherapeutics，2022，19（4）：1353-1367. DOI：10.1007/s13311-022-01264-1.

［21］宋天羽，邓劼，方方，等. 婴儿期早发癫痫340例病因学分析［J］. 中华儿科杂志，2021，59（5）：387-392. DOI：10.3760/cma.j.cn112140-20201016-00947.

［22］PERUCCA E，PERUCCA P，WHITE H S，et al. Drug resistance in epilepsy［J］. Lancet Neurol，2023，22（8）：723-734. DOI：10.1016/S1474-4422(23)00151-5.

［23］SYMONDS J D，ELLIOTT K S，SHETTY J，et al. Early childhood epilepsies：epidemiology，classification，aetiology，and socio-economic determinants［J］. Brain，2021，144（9）：2879-2891. DOI：10.1093/brain/awab162.

［24］HE Z M，LI Y M，ZHAO X Y，et al. Dravet syndrome：advances in etiology，clinical presentation，and treatment［J］. Epilepsy Res，2022，188：107041. DOI：10.1016/j.eplepsyres.2022.107041.

［25］林海生，梁惠慈，王秀英，等. 儿童难治性癫痫早期危险因素1：2病例对照Logistic回归分析［J］. 中华实用儿科临床杂志，2017，32（12）：928-931. DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.12.012.

［26］SYMONDS J D，MCTAGUE A. Epilepsy and developmental disorders：next generation sequencing in the clinic［J］. Eur J Paediatr Neurol，2020，24：15-23. DOI：10.1016/j.ejpn.2019.12.008.

［27］张颖，郭成生，李桂英，等. 视频脑电图联合皮层脑电图对难治性癫痫的诊治价值分析［J］. 中国全科医学，2012，15（29）：3363-3365. DOI：10.3969/j.issn.1007-9572.2012.28.052.

［28］MRELASHVILI A，WITTE R J，WIRRELL E C，et al. Seizure freedom in children with pathology-confirmed focal cortical dysplasia［J］. Pediatr Neurol，2015，53（6）：513-518. DOI：10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.004.

［29］SHI J G，LACUEY N，LHATOO S. Surgical outcome of MRI-negative refractory extratemporal lobe epilepsy［J］. Epilepsy Res，2017，133：103-108. DOI：10.1016/j.eplepsyres.2017.04.010.

［30］许文全，赵瑞，李昊. 儿童难治性癫痫的术前评估进展［J］. 中华实用儿科临床杂志，2019，34（18）：1433-1436. DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.18.020.

（收稿日期：2024-03-29；修回日期：2024-04-25）
（本文编辑：康艳辉）